



Rekomendacja nr 53/2021

z dnia 13 maja 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” i wydawanie go bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej – 1169.0, Ozymertynib **pod warunkiem**

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii

Analizę kliniczną oparto o randomizowane badanie kliniczne III fazy, porównujące ozymertynib z docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem w III linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR (Nie 2018) oraz zestawienie wyników dwóch jednoramiennych badań klinicznych II fazy (AURA2 i AURAext), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M EGFR, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującej stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI – ang. Tyrosine Kinase Inhibitor) EGFR.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami odnoszącymi się do randomizowanego badania wykazano, że stosowanie ozymertynibu względem schematu zawierającego docetaxel i bewacyzumab wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji o 7,25 miesiąca (10,20 msc vs 2,95 msc). Obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 61,6% vs 8,3% (odpowiednio ozymertynib vs kontrola, różnica istotna statystycznie).

. Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badania porównującego wnioskowaną



technologię z refundowanym komparatorem, brak dojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego (nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego) oraz obecność efektu cross-over (w badaniu pacjenci stosujący chemioterapię mieli możliwość po wystąpieniu progresji przejść na terapię ozymertynibem).

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, w tym 2 pozytywne, 3 pozytywne warunkowe oraz 1 negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazaną w badaniu klinicznym przewagę ozymertynibu względem chemioterapii dwulekowej, zwłaszcza w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Warunkiem większości rekomendacji pozytywnych było wcześniejsze stosowanie TKI EGFR i/lub poprawa efektywności kosztowej. Z kolei stanowisko negatywne zostało wydane do czasu aż zostanie zapewniona kosztowa efektywność leku.

Prezes Agencji mając na względzie dowody naukowe oraz zapewnienie dostępu do ozymertynibu wszystkim pacjentom z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR, ale jednocześnie ograniczenia płynące z przedstawionych analiz (brak bezpośredniego porównania z komparatorem, brak dowodów na wydłużenie przeżycia całkowitego, nieznaną wielkość populacji), uważa za zasadne finansowanie terapii ozymertynibu we wnioskowanym wskazaniu, jednakże pod warunkiem

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012065 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012058 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej – 1169.0, Ozymertynib. [redacted]

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Do typowych objawów nowotworów klatki piersiowej należy ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwiopłucie lub częste zapalenia płuc.

Substytucja T790M genu EGFR jest związana z niską wrażliwością komórek nowotworowych na działanie odwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI – ang. *Tyrosine Kinase Inhibitor*) EGFR i przypuszcza się, że jej obecność jest odpowiedzialna za większość progresji obserwowanych w trakcie terapii tymi lekami. Pierwotnie, przed leczeniem TKI EGFR mutację tą wykrywa się u 1–5% chorych na NDRP. Natomiast u chorych progresujących po początkowo skutecznej terapii TKI EGFR, obecność tej mutacji stwierdza się u 50–80% chorych.

Ogółem 5 lat przeżywa ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%, a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%. W stopniu IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne, aktualną praktykę oraz technologie aktualnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu za technologie alternatywne należy uznać: pemetreksed, gemcytabinę, docetaksel, winorelbina.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI – ang. *Tyrosine Kinase Inhibitor*). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRs – ang. *Epidermal Growth Factor Receptors*) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tagrisso jest wskazany w:

- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu;
- leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne z zarejestrowanymi.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej wskazano 4 badania:

- 2 randomizowane badania kliniczne III fazy:
 - Nie 2018 – badanie porównujące ozymertynib z docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem w III linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR (pacjenci po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych terapii w schemacie TKI EGFR → chemioterapia lub chemioterapia → TKI EGFR). Do badania włączono 147 pacjentów;
 - AURA3 – badanie porównujące ozymertynib względem chemioterapii dwulekowej z zastosowaniem pochodnych platyny (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) w II linii leczenia. Do badania kwalifikowano chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M EGFR z niepowodzeniem podczas lub po zastosowaniu inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) EGFR. Ze względu na fakt iż badanie to odnosiło się do zastosowania ozymertynibu w II linii leczenia, tj. w linii wcześniejszej niż wnioskowane wskazanie, odstąpiono od przedstawiania jego wyników;
- 2 badania jednoramienne:
 - AURA2 i AURAext – analiza zbiorcza dwóch jednoramiennych badań klinicznych II fazy, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu w leczeniu chorych

z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M EGFR, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującej stosowanie TKI EGFR. Trzydzieści jeden procent (31%) pacjentów otrzymywało uprzednio 1 linię leczenia (tylko leczenie z zastosowaniem TKI EGFR), zaś 69% pacjentów otrzymało uprzednio 2 lub więcej linii leczenia. Wyniki prezentowane były z wyszczególnieniem dwóch kohort: II linia leczenia oraz \geq III linia leczenia. Populacja badana wynosiła:

- N=411 – populacja FAS (ang. full-analysis set, włączeni pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku);
- N=398 – pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i dla których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie (ang. evaluable-for-response-set).

Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione za pomocą narzędzia Cochrane jako:

- niskie dla domen: generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. *selection bias*), tajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. *selection bias*), niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. *attrition bias*);
- wysokie dla domen: zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. *performance bias*), zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. *detection bias*);
- niejasne dla domeny odnoszącej się selektywnej prezentacji wyników (błąd raportowania, ang. *reporting bias*) ze względu na brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu ryzyka.

Badania jednoramienne AURA2 i AURAext oceniono zgodnie z kryteriami NICE. Badania te uzyskały 7 punktów na 8 możliwych (w przypadku obu badań jeden punkt odjęto za brak informacji o kolejnym włączaniu pacjentów do badania).

Punktami końcowymi uwzględnionymi w analizie klinicznej były:

- przeżycie całkowite – ang. *Overall Survival* (OS);
- przeżycie wolne od progresji choroby – ang. *Progression Free Survival* (PFS);
- obiektywna odpowiedź na leczenie – ang. *Objective Response Rate* (ORR);

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RR – ang. *Relative risk*, ryzyko względne;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy.

Skuteczność kliniczna

W ramach powyżej przedstawionych badań uzyskano następujące wyniki w zakresie:

- przeżycia całkowitego:
 - Nie 2018 – nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Raportowanie wyników w zakresie OS w publikacji Nie 2018 wydaje się niejasne: autorzy publikacji podają, że mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion, zaś w innej części tekstu i w tabeli podsumowującej wyniki badania przedstawiane są wartości median OS (15,65 msc vs 15,29 msc). Dodatkowo autorzy wskazali, że wynik z zakresu OS może być zakłócony przez efekt przejścia pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia docetaksem i bewcyzumabem do grupy ozymertynibu (*cross-over*);

- AURA2, AURAext – mediany czasu przeżycia całkowitego oszacowane dla populacji ogólnej jak i w subpopulacjach wydzielonych ze względu na linię leczenia były zbliżone do siebie i wynosiły: 26,8 miesiące zarówno dla populacji całkowitej jak i dla kohorty \geq III linia oraz 26,5 miesiące dla podgrupy II linia leczenia.
- przeżycia wolnego od progresji:
 - Nie 2018 – wykazano, że stosowanie ozymertynibu względem schematu docetaksel i bewacyzumab wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS o 7,25 miesiąca. Mediany PFS w porównywanych ramionach wyniosły odpowiednio 10,20 miesiące oraz 2,95 miesiące, zaś związana z tym redukcja ryzyka progresji lub zgonu wyniosła 77% (HR=0,23; 95%CI:0,12; 0,38);
 - AURA2, AURAext – mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupie \geq III linia leczenia badań AURA2 i AURAext wyniosła 11,0 miesiące i była wyższa niż mediana PFS oszacowana dla subpopulacji II linia leczenia (9,7 miesiąca) oraz dla populacji ogólnej (9,9 miesiąca);
- odpowiedzi na leczenie:
 - Nie 2018:
 - wykazano istotną statystycznie przewagę ozymertynibu nad schematem docetaksel + bewacyzumab w zakresie:
 - obiektywnej odpowiedzi na leczenie – odpowiednio 61,6% vs 8,3%; RR=7,4 (95%CI:3,5;16,2), a NNT=2 (95% CI: 2; 3);
 - odpowiedzi częściowej – odpowiednio 58,9% vs 8,3%; RR=7,1 (95% CI: 3,4; 15,5), a NNT=2 (95% CI: 2;3);
 - progresji choroby – odpowiednio 12,3% vs 56,9%; RR=0,2 (95% CI: 0,1; 0,4), a NNT=2 (95% CI: 2;3);
 - nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:
 - odpowiedzi całkowitej;
 - stabilizacji choroby;
 - AURA2, AURAext – analiza zbiorcza tych dwóch badań wykazała, że odsetek pacjentów, którzy uzyskali ORR w ocenie niezależnej komisji wyniósł 66%, przy czym większość chorych uzyskało odpowiedź częściową (64%). Analiza w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia, w której stosowany był ozymertynib wykazała, że wskaźniki ORR w kohorcie \geq III linia leczenia były zbliżone do wyników uzyskanych w kohorcie II linii leczenia: odpowiednio 69% vs. 73% w badaniu AURA2 oraz 61% vs. 62% w badaniu AURAext;
- jakości życia:
 - Nie 2018 – nie podano szczegółowych danych dotyczących jakości życia pacjentów. W publikacji źródłowej podano jedynie, że nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi ramionami;
 - W publikacji Ahn 2019 dotyczącej zbiorczej analizy badań AURA2 i AURAext nie przedstawiono wyników z zakresu jakości życia chorych. W badaniach tych jakość życia oceniana była za pomocą kwestionariusza QLQ-LC13 (ang. Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13) i EORTC QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30). Zgodnie z publikacją Goss 2016 dla badania AURA2, u co najmniej trzech czwartych pacjentów

stwierdzono poprawę lub stabilizację w zakresie nasilenia kluczowych objawów raka płuca (QLQ-LC13; n=85) oraz w domenach dotyczących funkcjonowania w 54. tygodniu badania (QLQ-C30; n=90). Symptom, dla którego największy odsetek badanych zgłosił poprawę dotyczył bólu w klatce piersiowej (91%). Jediną domeną, w zakresie której ponad jedna czwarta chorych raportowała pogorszenie była biegunka (28%). Również w badaniu AURAext (publikacja Yang 2017) wykazano utrzymującą się poprawę w zakresie kluczowych objawów raka płuca, w tym duszności, kaszlu, bólu w klatce piersiowej oraz bólu ramienia lub barku. Odnotowano także stałą poprawę pod względem ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania fizycznego.

Bezpieczeństwo

W ramach odnalezionych badań odnotowano następujące dane dotyczące bezpieczeństwa:

- Nie 2018 – najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ozymertynibu były wysypka lub trądzik (35,6%), suchość skóry (28,8%) oraz biegunka (26%) i ich częstość była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 1,4%; 1,4% i 6,9%). Z kolei wśród leczonych docetakselem i bewacyzumabem najczęściej raportowana była anoreksja (86,1%), łysienie (77,8%) oraz nudności (76,4%). U pacjentów stosujących ocenianą interwencję wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia:
 - jakiegokolwiek stopnia: wysypki lub trądziku; biegunki; suchości skóry; anoreksji; nudności; wymiotów; łysienia; neutropenii;
 - stopnia 3 lub 4: anoreksji; nudności; łysienia; neutropenii;
- AURA2, AURAext – ogółem w badaniach AURA2 i AURAext zdarzenia niepożądane wystąpiły u niemal wszystkich chorych (99%), z czego zdarzenia co najmniej 3. stopnia stanowiły 46%. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: biegunka (49%), wysypka (49%) oraz suchość skóry (36%). Wymienione powyżej zdarzenia były także najczęściej zgłaszane jako te możliwie związane z leczeniem, których odsetek ogółem wyniósł 89%, większość jednak miała łagodne nasilenie (1. lub 2. stopnia).

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL do zdarzeń zgłaszanych przez pacjentów bardzo często ($\geq 1/10$) należały: biegunka, zapalenie jamy ustnej, wysypka, suchość skóry, zanokcica, świąd oraz zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów, limfocytów i neutrofilii.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ozymertynib z wybranym komparatorem w leczeniu NDRP z obecnością mutacji T790M w III i dalszych liniach leczenia. Badanie RCT Nie 2018 porównywało OZM z docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem, tj. ze schematem niefinansowanym aktualnie w Polsce, a także niestanowiącym obecnej praktyki klinicznej według opinii ekspertów. Bewacyzumab nie jest także aktualnie zarejestrowany w UE w analizowanym wskazaniu. Wnioskodawca założył, że efekt ozymertynibu względem monochemioterapii jest, co najmniej taki jak względem schematu docetaksel + bewacyzumab. Dla poparcia tego złożenia, wnioskodawca powołał się na retrospektywne badanie Kurishima 2017, w którym wskazano na większą skuteczność schematu docetaksel + bewacyzumab w II i dalszych liniach leczenia względem monoterapii docetakselem, ogółem w leczeniu NDRP (tj. w populacji szerszej niż wnioskowana).

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- ocenę efektów klinicznych ozymertynibu stosowanego w leczeniu III linii NDRP z obecnością mutacji T790M genu EGFR oparto na 2 jednoramiennych badaniach klinicznych bez

randomizacji - AURA2 i AURAex , w których pacjenci otrzymywali ozymertynib w \geq II linii leczenia (z czego 69% chorych przed ozymertynibem stosowało co najmniej 2 linie leczenia), jednak należy uwzględnić fakt, że w badaniu wyodrębniono wyniki dotyczące przeżycia ogólnego oraz przeżycia wolnego od progresji dla kohorty pacjentów stosujących ozymertynib w \geq III linii leczenia;

- ocenę efektów klinicznych ozymertynibu stosowanego w leczeniu III linii NDRP z obecnością mutacji T790M genu EGFR w bezpośrednim porównaniu do chemioterapii oparto na badaniu Nie 2018, gdzie docetaksel stosowano w skojarzeniu z bewacyzumabem, jednak należy zaznaczyć, że badanie Nie 2018 stanowi jedyne dostępne źródło danych o wysokiej wiarygodności (pochodzące z niesponsorowanego przedmiot odpowiedzialny badania klinicznego z randomizacją), dotyczące zastosowania ozymertynibu wyłącznie w III linii leczenia;
- ocenę efektów klinicznych ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie przeprowadzono w oparciu o badanie AURA3, gdzie u 96% chorych stosowano ozymertynib w II linii leczenia;
- w odniesieniu do badania Nie 2018:
 - w badaniu Nie 2018 dopuszczalny był cross-over pacjentów z grupy kontrolnej (docetaksel + bewacyzumab) po wystąpieniu progresji do grupy badanej, w której stosowano ozymertynib, co może przyczynić się do zawyżania uzyskanych wyników w ramieniu kontrolnym badania, zwłaszcza w zakresie oceny przeżycia ogólnego, a w konsekwencji utrudniać wykazanie istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami (zaniżając względny efekt interwencji badanej). Dodatkowo nie przeprowadzono analizy przeżycia całkowitego skorygowanej o wpływ cross-over, w związku z czym wnioskowanie na temat efektu w zakresie tego punktu końcowego jest ograniczone;
 - autorzy badania Nie 2018 nie przedstawili zarówno metodyki oceny jakości życia pacjentów, ale także szczegółowych wyników w tym zakresie, poza informacją o braku różnic między grupami.
 - Odnośnie populacji włączonej do badania Nie 2018 zidentyfikowano następujące ograniczenia:
 - wszyscy pacjenci włączeni do badania pochodzili z Chin,
 - mała liczebność analizowanych grup (<100 osób w ramieniu),
 - średni wiek pacjentów biorących udział w tym badaniu był nieco niższy niż w innych badaniach, na co mógł mieć wpływ okres przeprowadzania badania, rozpiętość czasowa badania lub zachorowalność na raka płuc w okolicy, gdzie przeprowadzano badanie,
 - autorzy publikacji Nie 2018 wskazują, że średni wiek badanych pacjentów był niższy niż w przypadku innych badań (ok. 49 lat). Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów za lata 2014-2016 na temat zachorowań i leczenia raka płuca ogółem wynika, że w Polsce większość zachorowań występuje po 65. roku życia (ok. 60%)
 - Pacjenci zakwalifikowani do badania Nie 2018 stosowali uprzednio wyłącznie TKI EGFR pierwszej generacji (erlotynib/ gefitynib), nie stosowali natomiast afatynibu (TKI EGFR 2. generacji), który w polskiej praktyce klinicznej jest dostępny w ramach pierwszej linii leczenia;
 - raportowanie wyników w zakresie OS w publikacji Nie 2018 wydaje się niejasne: autorzy publikacji podają, że mediana OS nie została osiągnięta w żadnym

z analizowanych ramion, zaś w innej części tekstu i w tabeli podsumowującej wyniki badania przedstawiane są wartości median OS;

- autorzy Nie 2018 nie podali definicji populacji FAS, w ramach której szacowane były wyniki.
- W odniesieniu do badania AURA2 i AURAext:
 - brak randomizacji i grupy kontrolnej (badania jednoramienne);
 - brak zaślepienia, w związku z czym nie można wykluczyć wpływu wiedzy pacjenta oraz personelu medycznego na temat stosowanego leczenia na uzyskane w ramach badań wyniki;
 - 60% badanej populacji pacjentów stanowiła populacja azjatycka;
 - tylko w przypadku analizy przeżycia całkowitego oraz profilu bezpieczeństwa przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji – data odcięcia danych 1 maj 2018 r., w przypadku pozostałych punktów końcowych analizę przeprowadzono na podstawie danych zbieranych do 1 listopada 2016 r,
 - zgodnie z protokołem wszyscy pacjenci w badaniach AURA2 i AURAex mieli mieć potwierdzoną mutację T790M genu EGFR, natomiast u 3 pacjentów z badania AURAex nie stwierdzono obecności tej mutacji, a 1 pacjent nie został przebadany pod tym kątem (zmiany te uznano za poważne odstępstwa od protokołu), natomiast u 2 pacjentów z badania AURA2 obecność mutacji T790M została wykazana w czasie screeningu, ale nie została potwierdzona podczas ponownego badania (rescreening),
 - znaczna większość pacjentów z badań AURA2 i AURAex (96%) cierpiała na przerzutową postać NDRP, jednak wydaje się, że w praktyce klinicznej większość pacjentów leczona w ramach III i kolejnych linii leczenia z racji zaawansowania choroby cierpi raczej na postać przerzutową NDRP, a więc populacja uwzględniona w badaniach AURA2 i AURAex zasadniczo odpowiada populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia analizowaną interwencją w praktyce.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi

na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce terapii ozymertynibem w III lub kolejnych liniach leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). W tym celu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ze względu na przywołane w analizie klinicznej różnice w efektywności porównywanych substancji czynnych) w 15-letnim (w praktyce dożywotni, modelowanie kończy się w momencie, w którym pozostało przy życiu 1,42% kohorty w grupie ozymertynibu oraz 0,02% w grupie chemioterapii). Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywę wspólną pominięto w analizie podstawowej ze względu na znikome koszty ponoszone przez świadczeniobiorców.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, w tym następujące kategorie kosztowe:

- koszt OZM;
- koszt komparatorów (pemetreksed, gemcytabina, docetaksel, winorelbina);
- koszt podania i diagnostyki/ monitorowania porównywanych interwencji;
- koszt kolejnych linii leczenia;
- koszt dodatkowej opieki medycznej;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR wynosi:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- opcjonalnych rozkładów OS dla pacjentów stosujących OZM: uogólniona gamma i log-logistyczny () - scenariusze DSA 30 i 31;
- wartości PFS/OS dla pacjentów stosujących chemioterapię na podstawie badania IMPRESS () – scenariusz DSA 44;
- korekta wag użyteczności z II linii na poziomie raportowanym w badaniu przekrojowym Shen 2018 () – scenariusz DSA 87;
- czas stosowania OZM na podstawie funkcji czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) oraz PFS/OS na podstawie badania AURA3 () – scenariusz DSA 22;

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić,

Ograniczenia

Schemat chemioterapii, którego skuteczność uwzględniono w ramieniu komparatora (bewacyzumab + docetaksel) nie pokrywa się ze schematami, dla których szacowano koszty (monoterapia docetaksemem, pemetreksadem, gemcytabiną i winorelbina). W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawca w oparciu o opinie ekspertów, wskazał technologię alternatywną w postaci chemioterapii stosowanej w monoterapii (DOC, PMX, GEM, WIN). Tymczasem w badaniu Nie 2018, stanowiącym źródło danych o skuteczności chemioterapii, stosowana przez pacjentów chemioterapia opierała się na schemacie dwulekowym BEV+DOC.

Brak jest porównania chemioterapii stosowanej w monoterapii ze schematem dwulekowym, pozwalającym ocenić potencjalny efekt implementacji danych o skuteczności komparatora na podstawie chemioterapii dwulekowej z badania Nie 2018. Niemniej jednak wydaje się, że przyjęte przez wnioskodawcę założenie nie powinno mieć znaczącego wpływu na wnioskowanie z analizy.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w modelu przyjęto 15-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności. Dane z modelu wnioskodawcy na temat przeżycia pacjentów wykazały, że po 15 latach pozostało przy życiu 1,42% kohorty w grupie ozymertynybu oraz 0,02% w grupie chemioterapii. W analizie ekonomicznej opisanej w publikacji Rui 2020, przyjęto także dożywności horyzont, jednak nie podając dokładnie ile on wyniósł (zdefiniowano go jako śmierć 96% pacjentów w grupie interwencji i kontrolnej). Niemniej jednak dożywności horyzont analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania;
- W badaniu Nie 2018 pacjenci stosujący CTH mieli możliwość po wystąpieniu progresji przejść na terapię OZM (cross-over) co mogło mieć wpływ na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie przeżycia całkowitego (HR 0,79; 95% CI: 0,38–1,61; p = 0,551). Dodatkowo należy podkreślić, że niedojrzałość danych dla OS (nie osiągnięto mediany OS) łącznie z efektem cross-over stanowiło najważniejsze ograniczenie analizy ekonomicznej. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej, a pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu. Wnioskodawca nie przedstawił wariantu analizy wrażliwości wykluczającego parametry dla których nie wykazano istotnej statystycznie różnicy (jakość życia, OS).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem (badanie Nie 2018 porównuje wnioskowaną technologię z nier refundowanymi komparatorem – docetaxel + bewacyzumab).

Celem oszacowania urzędowej ceny zbytu dla produktu Tagrisso (80 mg) na podstawie art. 13 ust 3 ustawy refundacyjnej wykorzystano następujące kategorie kosztowe: koszty badań genetycznych, koszt monitorowania i podania przed progresją dla CTH i OZM, koszt zdarzeń niepożądanych oraz

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji ozymertynybu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie EGFR, wcześniej poddanych, co najmniej 2 liniom systemowego leczenia z powodu zaawansowanego nowotworu, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego różni się nieznacznie od perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta.

Oszacowana przez wnioskodawcę

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Według obliczeń wnioskodawcy w wyniku zastosowania przedstawionego w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca w analizie racjonalizacyjnej przedstawił rozwiązania, w wyniku [REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 wytycznych klinicznych, które odnosiły się do leczenia NDRP:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2014 (aktualizacja 2019);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019;
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM);
- Italian Association of Medical Oncology (AIOM) 2019;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)/ Ontario Health (Cancer Care Ontario) (OH (CCO)) 2021;
- The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 2016.

Według wszystkich odnalezionych wytycznych jedyną opcją leczenia dla chorych z NDRP z obecnością mutacji T790M EGFR jest ozymertynib. Rekomendacje dotyczące zastosowania ozymertynibu w ww. wskazaniu ograniczają się jednak przede wszystkim do II linii leczenia (jedynie NCCN 2021 rekomenduje zastosowanie ozymertynibu w drugiej i dalszych liniach). Należy jednak podkreślić, że zgodnie z wytycznymi standardem postępowania w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą EGFR jest zastosowanie w I linii TKI EGFR, a w przypadku progresji zaleca się przeprowadzenie testu na obecność mutacji T790M i w przypadku dodatniego wyniku zastosowanie ozymertynibu (jeśli nie był podany w pierwszej linii).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych:

- 2 pozytywne:
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2017;
 - Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017;
- 3 pozytywne warunkowe:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2017;

- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020;
- 1 negatywną:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2018.

Dodatkowo dwie Agencje (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018; All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016) wstrzymały się od wydania rekomendacji. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazaną w badaniu klinicznym przewagę ozymertynibu względem chemioterapii dwulekowej, zwłaszcza w zakresie PFS. Warunkiem większości rekomendacji pozytywnych było wcześniejsze stosowanie TKI EGFR i/lub poprawa efektywności kosztowej. Z kolei stanowisko negatywne wydała irlandzka Agencja NCPE, ale do czasu aż zostanie zapewniona kosztowa efektywność leku.

Warto zwrócić uwagę, że wszystkie odnalezione dokumenty odnoszą się do zasadności zastosowania leku Tagrisso w leczeniu chorych z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po wcześniejszej terapii TKI EGFR, jednak nie wskazuje się w nich konkretnie linii leczenia (z wyjątkiem NICE). Niemniej jednak prawie wszystkie stanowiska zostały wydane głównie w oparciu o badanie AURA3, w ramach którego pacjenci stosowali ozymertynib w drugiej linii leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.02.2021 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.1441.2020.10.PB, PLR.4500.1442.2020.10.PB) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2021 z dnia 10 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2021 z dnia 10 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

2. Raport nr OT.4231.6.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna.